

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-173741
(43)Date of publication of application : 22.06.1992

(51)Int.Cl. A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78

(21)Application number : 02-303035 (71)Applicant : EISAI CO LTD
(22)Date of filing : 08.11.1990 (72)Inventor : OKUSE SATORU

(54) AGENT FOR PREVENTING AND TREATING HYPERTENSION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a hypertension-preventing/treating agent containing the extracts of plural specific medicated plants as active ingredients, having high safety and substantially not having an adverse action.

CONSTITUTION: The hypertension drug contains (A) 40-70wt.% of the extract of Valeriana officinalis L. var. latifolia having a sedative activity, (B) 10-20wt.% of the extract of CHABOTOKEISO (a galenical) having a neural function-activating activity, (C) 5-15wt.% of the extract of Uncaria rhynchophylla Mig. having a neural function-activating activity, (D) 5-10wt.% of the extract of Humulus lupulus L. having a sedative activity, and (E) 5-10wt.% of the extract of Panax ginseng having an anti-stress activity, etc. The combination of the agent with a synthetic anti-hypertensive agent and/or a neural psychochromesthesia drug gives a further improved effect. The ingredients are preferably administered in doses of A, B, C, D, and E of 240-500mg, 65-135mg, 40-90mg, 30-60mg, and 30-60mg, respectively, per adult a day.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AN - 1992-255653 [31]

AP - JP19900303035 19901108; JP19900303035 19901108; [Based on J04173741]

CPY - EISA

DC - B04

FS - CPI

IC - A61K35/78

MC - B04-A07F2 B12-C10 B12-F05

M1 - [01] M423 M710 M903 P526 V400 V406

PA - (EISA) EISAI CO LTD

PN - JP4173741 A 19920622 DW199231 A61K35/78 008pp

- JP6045548B B2 19940615 DW199422 A61K35/78 006pp

PR - JP19900303035 19901108

XA - C1992-113831

XIC - A61K-035/78

AB - J04173741 The new drug contains extracts of Japanese valerian, Japanese bantam passiflora, tyoto (uncariae ramulus uncis), hop and ginseng as active components.

- In addn. to these 5 components, synthetic hypotensive drug may be added, e.g. Ca-antagonist or beta-blocker, and furthermore, psychoneurotic drug may be added. Pref. daily doses for an adult are extract of Japanese valerian ca. 240-500 mg, extract of Japanese bantam passiflora ca. 65-130 mg extract of tyoto ca. 45-90 mg, hop extract ca. 30-60 mg, ginseng extract ca. 30-60 mg. Combining wt. ratio of these extracts are, 40-70%, 10-20%, 5-15%, 5-10%, 5-10% respectively.
- USE/ADVANTAGE - The crude drug extract is effective for treatment and esp. for prophylaxis of various kinds of hypertension. The drug has low side effect, it is very safe.
- In an example, compsn. of effective components; extract of Japanese valerian 240 mg, extract of Japanese bantam passiflora 65 mg, tyoto extract 45 mg, hop extract 30 mg, ginseng extract 30 mg. By using these extracts and excipient, binder, disintegrator and lubricant, etc., 6 tablets were prepared. These were further coated with coating agent(Dwg.0/0)

IW - DRUG CONTAIN JAPAN VALERIAN JAPAN HOP GINSENG TREAT PREVENT HYPERTENSIVE

IKW - DRUG CONTAIN JAPAN VALERIAN JAPAN HOP GINSENG TREAT PREVENT HYPERTENSIVE

NC - 001

OPD - 1990-11-08

ORD - 1992-06-22

PAW - (EISA) EISAI CO LTD

TI - Drug contg. Japanese valerian, Japanese bantam passiflora, tyoto, hop and ginseng - for treating and preventing hypertension

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑰ 公開特許公報 (A) 平4-173741

⑯ Int. Cl. 5

A 61 K 35/78

識別記号

A B U W

府内整理番号

7180-4C

C

7180-4C

A A N N

7180-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)6月22日

審査請求 有 請求項の数 5 (全8頁)

⑮ 発明の名称 高血圧症予防・治療剤

⑯ 特 願 平2-303035

⑰ 出 願 平2(1990)11月8日

特許法第30条第1項適用 1990年4月1日、医事出版社発行の「診療と新薬 Vol. 27 No.4」に発表

⑮ 発明者 奥瀬哲 北海道札幌市南区南33西10

⑯ 出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑰ 代理人 弁理士 古谷馨 外3名

日月 系田

1. 発明の名称

高血圧症予防・治療剤

2. 特許請求の範囲

1. カノコソウエキス、チャボトケイソウエキス、チョウトウエキス、ホップエキスおよびニンジンエキスを有効成分とする高血圧症予防・治療剤。
2. 請求項1記載の5成分に加え、合成降圧剤を配合した高血圧症予防・治療剤。
3. 合成降圧剤が、Ca拮抗薬又はβ-遮断薬である請求項2記載の高血圧症予防・治療剤。
4. 請求項1記載の5成分に加え、精神神経用剤を配合した高血圧症予防・治療剤。
5. 請求項2記載の高血圧症予防・治療剤の他に、精神神経用剤を配合した高血圧症予防・治療剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、高血圧症予防・治療剤に関する。

更に詳しくは、薬用植物エキスを配合した高血圧症予防・治療剤に関する。

(発明の背景および先行技術)

高血圧症は、種々の血管に関する疾患、特に心臓、脳における血管障害に悪影響を与える疾患であり、これをいかに予防・治療するかは今日の医学にとって重要な問題である。

今日では、降圧剤の著しい発達により、いかに重症な高血圧症でも降圧できない高血圧症はないというのが実情である。しかしながら、その半面副作用の点では解決すべき問題が山積している。よりよく効くと同時に、より少ない副作用の薬剤が求められている。

また同じ高血圧であっても、人によって、適切な降圧剤が異なるため、種々の異なったタイプの降圧剤が必要である。

更に、それほど重症でない高血圧症の場合、副作用のないマイルドな降圧剤が求められている。

このような観点から、最近、薬用植物エキス

特開平4-173741(2)

で降圧効果を有するものが探索研究されている。このような植物エキス製剤は、Ca拮抗薬、β-遮断薬と異なり、副作用がほとんどないので、特に、セルフメディケーションへの応用において重要な位置を占めるものと考えられる。特に現代の如くストレス社会においては、高血圧症並びに高血圧症とはいえないまでも高血圧症予備軍ともいへくストレス症状で悩んでいる人も多い。このような人に対するは、安全性が高く、しかも有効性に優れた生薬製剤が必要である。

本発明者等は、このような実情に鑑み、植物エキス（生薬エキス）で高血圧症の治療・予防に有効でしかも副作用のない安全な薬剤について探索研究を行った。

(技術的問題点を解決する手段)

前述の如き実情に鑑み、種々の植物（生薬）エキスについて、長年にわたって鋭意研究を重ねてきたが、次に示す如き配合の薬用植物エキスが意外にも有効であることを見い出した。

キス 5～10%（重量）、ニンジンエキス 5～10%（重量）程度である。

次に、本発明の効果を詳細に説明するために、臨床試験例を示す。

試験例上

1) 対象患者

本能性高血圧症患者の中からその発症や経過に心理的・社会的因素（ストレス要因）の関与が明らかな症例を選択した。

2) 用法・用量および投与期間

投与は、一錠中次の配合の錠剤を選択した。

カノコソウエキス	40mg
チャボトケイソウエキス	65／6mg
ショウトウエキス	45／6mg
ホップエキス	5mg
ニンジンエキス	5mg

1日量 6錠とし、1回2錠を食後3回服用するように投与した。投与期間は2週間から6ヶ月間である。

3) 併用薬剤・療法

即ち、本発明の生薬エキスは、①カノコソウエキス、②チャボトケイソウエキス、③ショウトウエキス、④ホップエキスおよび⑤ニンジンエキスの5成分を配合した薬用植物製剤である。

これら5成分を配合した薬用植物エキスは、緊張感に伴う疲労倦怠感を緩和することを目的とし、既に市販されている。

本発明に用いる植物エキスは、市販されているエキスを用いることができる。

カノコソウエキス、ホップエキスは、神経の興奮・緊張を和らげる作用（鎮静作用）を有し、チャボトケイソウエキス、ショウトウエキスは、神経機能を正常にする作用（神経機能賦活作用）を有し、更に、ニンジンエキスはストレスを緩和する作用（抗ストレス作用）を有する。

これらの5成分の配合比率は、高血圧症の種類、患者の年令、高血圧症の程度により異なるが、好ましくはカノコソウエキス40～70%（重量）、チャボトケイソウエキス10～20%（重量）、ショウトウエキス5～15%（重量）、ホップエ

本剤投与前からの薬剤・療法については用量・内容を変更せずに継続した。また効果の判定に影響を与えると考えられる薬剤の追加併用は行わないこととした。

4) 経過観察と効果判定の指標

血圧値のみを経過観察と効果判定の指標とした。病院受診時の血圧測定のほかに患者にデジタル血圧計により家庭や職場における血圧の測定と、その記録を実施した。効果の判定は血圧値の推移により行った。

即ち、収縮期血圧、拡張期血圧がともに正常範囲内に降下・安定している場合を著効、両者のうち一方が正常範囲内に調製された場合を有効、降圧傾向を認めるも正常範囲内に達しない場合を、やや有効とし、降圧効果の認められない場合やその判断に困難な場合は無効とした。

〔症例1〕 H. Y., 56歳、男、会社員
仕事上のトラブルから出勤前に血圧が上昇するようになる。午前6時の家庭血圧（家庭内で

測定した血圧)にみるとく、降圧薬、抗不安薬(カブトブリル、クロチアゼパム、プロアゼパム)の併用によっても降圧しないため、本発明薬剤を併用したところ、血圧値は正常範囲に降下・安定が認められた。

この経過は図1に示す通りで、その後2ヵ月間投与を行った。著効例である。

(症例2) Y. S., 53歳、男、公務員

高血圧症にて外来治療を受けていた。職場において急に血圧が上昇(170/120 mmHg)し、めまい、ふらつきを伴い業務に支障をきたしていた。職場での不安、血圧上昇が続くため本発明薬剤の併用を行った。図2に経過を示す如く、投与3日目より効果が見られ、自宅における血圧値よりも職場におけるその降下・安定が著しい。この後6ヶ月間投与を続けているが一度170/100 mmHgと上昇をみたのみで、職場状況に変化がないにもかかわらず、血圧値は120/70~140/86 mmHgに安定し持続した。2, 3の血圧値を示すと、8月16日 130/70 mmHg、10月23日

130/80 mmHg、12月18日 120/70 mmHgと良くコントロールされており、著効例である。

(症例3) K. H., 52歳、女、主婦

種々の合併症を有して入院中の患者である。倦怠感、肩こり、頭痛が強く、更に血圧変動が大きいため、本発明薬剤の併用を行った。

その成績は図3にみるとく、本剤によりはじめて血圧の降下と安定化が得られた1ヵ月投与を行った。著効例である。

(症例4) S. Y., 42歳、女、主婦

6月頃よりめまい、頭痛、全身倦怠が持続する。外来治療を行うも血圧変動が120/80~190/130 mmHgと大きいため、不安も増大して入院。入院後も夜間血圧 152/90~180/110 mmHgと上昇変動が認められたので、本発明薬剤の併用を行う。図4は午後7時に連日1ヵ月間にわたり記録したものである。本症例は1週間を1試行とし、2回併用療法を行った。

初回投与時に1週間と短期間であるが降圧と安定傾向がみられた。次の1週間は併用を行わ

なかつたところ血圧が再び上昇を認めたため、本剤の再投与を行った。図4にみるように、前回よりも一層の血圧の降下・安定が得られている。著効例である。

試験例2

高血圧発症前の自然発症高血圧ラット(SHR)に、本発明に係る錠剤2500mg/kgを1日2回、6週間経口投与し、血圧に対する影響を検討した。

1) 被験薬の調製

本発明に係る錠剤は、所定量を秤量後、注射用蒸留水にて懸濁し調整した。対照薬としてディルティアゼム(Diltiazem)を選択し、同様に秤量後注射用蒸留水にて溶解した。

2) 使用動物および飼育条件試験には、4週令の雄性Cry:SHR/N系ラット(SPF, 日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。

3) 血圧に対する作用

結果を表1及び図5に示す。

表

1

薬剤	投与量 mg/kg p.o. (2回/日)	ラット の 数	血圧の変動 (mmHg)								
			投与前	投与後 (回)						回復 (週)	
				1	2	3	4	5	6	7	
コントロール	--	8	114.6 ± 4.2	130.8 ± 3.1	160.4 ± 2.4	168.6 ± 4.1	186.8 ± 2.7	187.4 ± 1.6	193.3 ± 2.4	196.4 ± 3.6	194.8 ± 2.7
本発明薬剤	2500	8	117.4 ± 5.1	120.3 ± 3.2	140.1 ** ± 2.8	152.6 ** ± 0.9	161.6 ** ± 3.0	172.9 ** ± 1.7	180.3 ** ± 3.0	190.5 ± 2.4	193.9 ± 1.7
ディルティアゼム	60	8	118.0 ± 3.4	123.1 ± 3.3	138.1 ** ± 3.2	150.4 ** ± 2.2	160.0 ** ± 2.8	168.8 ** ± 3.1	173.1 ** ± 2.0	181.4 ** ± 2.1	181.6 ** ± 1.4

* p<0.05, ** p<0.01 vs コントロール

上記実験例1、2より明らかな如く、本発明に係る5成分を配合した薬用植物エキスは、驚くべきことに降圧効果を有することが判明した。

従って、本発明に係る5成分を配合した生薬エキスは、各種の高血圧症の治療・予防に有効である。特にストレスに起因する軽度な高血圧症の治療・予防に有効である。また更に寒冷に起因する軽度な高血圧症の治療・予防に有効である。

本発明の5成分を配合した薬用植物エキスは、生薬であるため安全性が高く、副作用がほとんどないため、高血圧症の予防に特に有用である。

更に、本発明による5成分を配合する薬剤は、カブトブリル、塩酸カルテオロール、ニルバジピン、塩酸ラベタロールなどの従来用いられている合成降圧剤やクロチアゼパム、プロアゼパム、メキサゾラム、アルブラゾラム、ニルバジピン、フルタゾラムなどの従来用いられている精神神経用剤と併用して用いることにより、より効果が得られる。

本発明の薬剤は、錠剤、顆粒剤などの形で経口投与により投与される。投与量は、症状の程度、患者の年令、性別、体重、感受性差、投与方法、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。通常成人1日当たり、カノコソウエキスは約100～1,000mg、好ましくは約240～500mgであり、チャボトケイソウエキスは約30～300mg、好ましくは約65～130mgであり、チョウトウエキスは約20～200mg、好ましくは約45～90mgであり、ホップエキスは約10～150mg、好ましくは約30～60mgであり、ニンジンエキスは約10～150mg、好ましくは約30～60mgである。

即ち、経口用固体製剤を調製する場合は、主薬に試形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑潤剤、着色剤、嗜味嗜臭剤などを加えた後、常法により、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

試形剤としては、例えば乳糖、コーンスター

チ、白糖、ブドウ糖、ツルピット、結晶セルロース、二酸化ケイ素、トウモロコシデンプンなどが、結合剤としては例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ベクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロビルセルロースなどが、着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが、嗜味嗜臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシブ

ロビルメチルセルロースなどでコーティングすることは勿論差支えない。

次に本発明の代表的な製剤例をあげるが、本発明がこれらに限定されることがないことはいうまでもない。

製剤例

(1) 本製剤の有効成分の組成

カノコソウエキス	240 mg
チャボトケイソウエキス	65 mg
チョウトウエキス	45 mg
ホップエキス	30 mg
ニンジンエキス	30 mg

(2) 製 法

本製剤は公知の錠剤の製法により製せられる。

即ち、上記に示した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤のうち適切なものを用いて、錠剤6錠を製する。更に必要により、上述のコーティング剤を用いて、コーティングし、必要

によりセラック、ステアリン酸、カルナウバロウなどの光沢化剤を用いてコーティングした6錠の錠剤とすることができる。

4. 図面の簡単な説明

図1は症例1の家庭血圧への本発明薬剤の影響を示す図、図2は症例2の自宅および職場血圧（職場内の血圧）への本発明薬剤の影響を示す図、図3は症例3の昼間血圧への本発明薬剤の影響を示す図、図4は症例4の夜間血圧への本発明薬剤の影響を示す図、図5は試験例2の結果を示す図である。

出願人代理人 古 谷 鑑
(外3名)

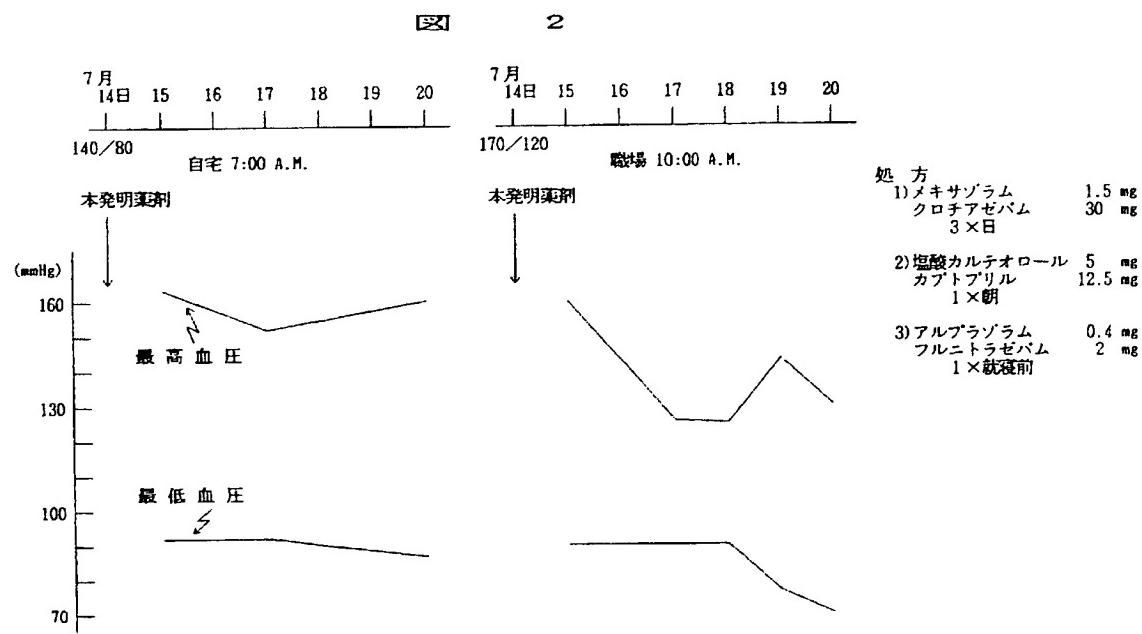
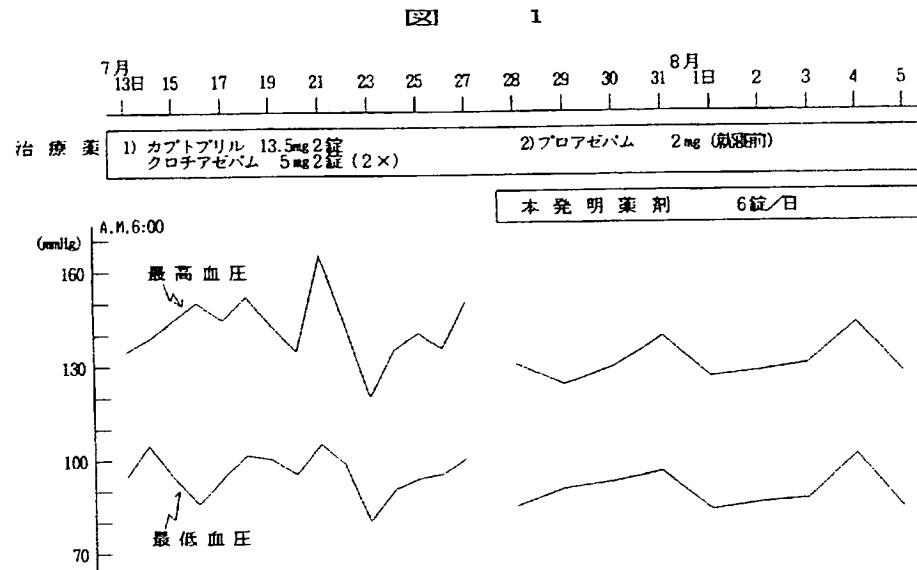


図3

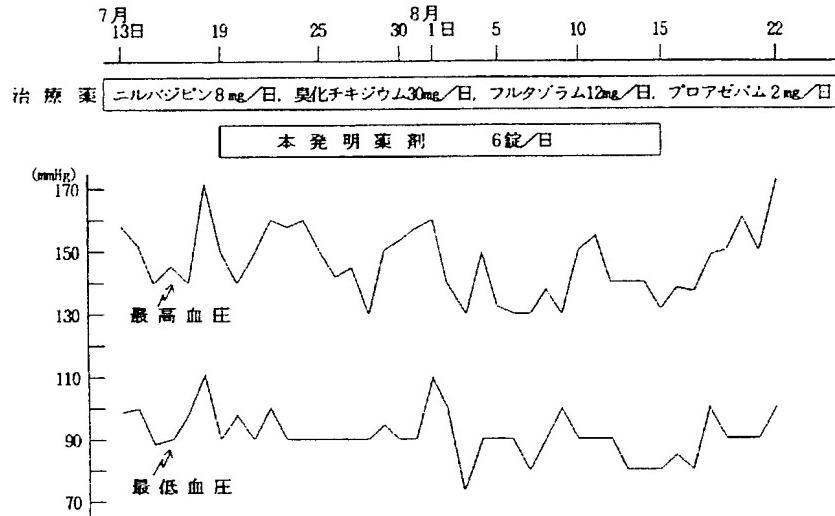


図4

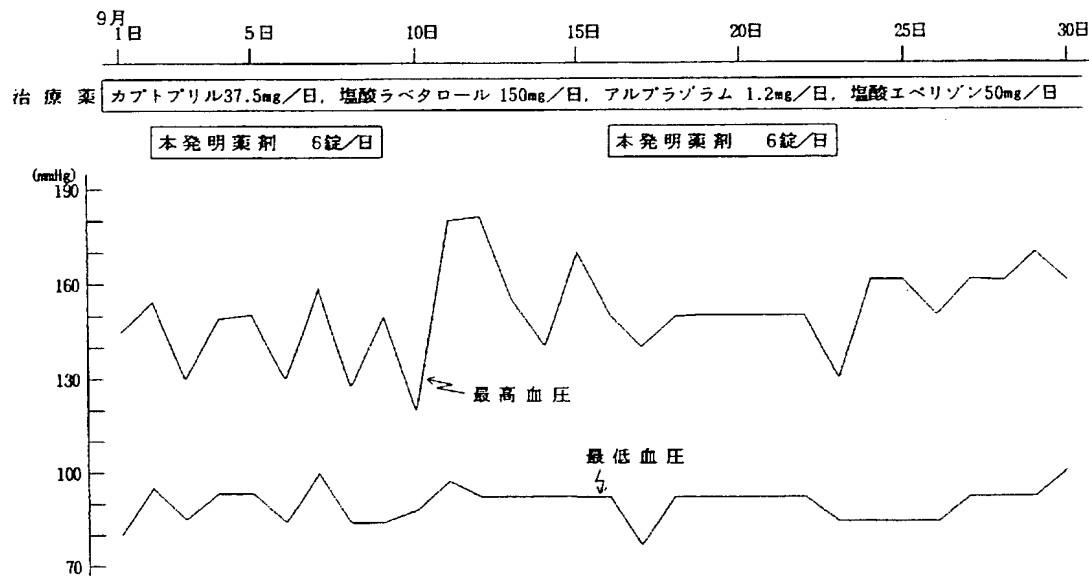


図 5

